Verursacht Oxytocin eine vermehrte Ausschüttung von Prolaktin aus dem Hypophysenvorderlappen?

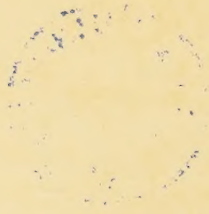
von

KLAUS GEORG BREGULLA

aus Magdeburg

1963

1965 M 41



Aus der Universitäts-Frauenklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. R. Dyroff

Verursacht Oxytocin eine vermehrte Ausschüttung von Prolaktin aus dem Hypophysenvorderlappen?

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von Klaus Georg Bregulla aus Magdeburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. G. Theissing
Referent: Priv.-Doz. Dr. K.-H. Reiher
Korreferent: Prof. Dr. R. Dyroff

Tag der mündlichen Prüfung: 30. September 1963

Gliederung:

I. Einleitung:

Darstellung der bisher bekannten hormonellen Funktionen des Oxytocins, die zur Themenstellung berechtigen.

II. Methodik:

Einteilung der Tiere in die Versuchsserien entsprechend den zu lösenden Versuchsanordnungen und deren Problematik.

III. Ergebnisse:

Statistische und bilddokumentarische Auswertung der Versuchsergebnisse.

IV. Diskussion:

V. Zusammenfassung:

VI. Bilddokumentation:

VII. Literaturnachweis:

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536505_0018

Mehr als fünf Jahrzehnte sind seit den ersten Beobachtungen der biologischen Auswirkungen eines aus dem Hypophysenhinterlappen gewonnenen Hormons, des Oxytocins, vergangen und seit dieser Zeit erschienen zahlreiche Veröffentlichungen, doch wurde fast ausschließlich der direkte Wirkungskreis dieser Substanz untersucht. Über die indirekten Wirkungen oder die funktionellen Zusammenhänge zwischen Oxytocin und anderen hormonalen Vorgängen im Organismus herrscht nach wie vor große Unkenntnis.

Unter anderem konnte die Frage einer eventuell vorhandenen oxytocinbedingten vermehrten Prolaktinsekretion aus dem Hypophysenvorderlappen noch nicht eindeutig beantwortet werden. Nachdem man einen galaktokinetischen Effekt der hormonaktiven Komponente des Hypophysenhinterlappens erkannt hat und über die entsprechenden funktionellen und anatomischen Beziehungen weiß, ist diese Frage jedoch sehr in den Vordergrund des Interesses getreten. Da die bisher vorliegenden Ergebnisse nicht einheitlich sind, dürfte u.e. jeder Beitrag zur Aufklärung der evtl. vorhandenen Funktionen gerechtfertigt erscheinen.

Gegenstand der nachfolgenden Untersuchungen ist die Frage: besteht Grund für die Annahme, daß Oxytocin die LTH-Sekretion im Hypophysenvorderlappen anregt? Sind ausreichende experimentelle Unterlagen vorhanden zum Nachweis einer solchen funktionellen Beziehung?

Die anatomischen Voraussetzungen, die zu dieser Fragestellung berechtigen, gehen auf BARGMANN zurück. Die Vermutung, daß Oxytocin Bildung und Abgabe des laktogenen Hormons verursacht, wurde erstmalig von PETERSON ausgesprochen. Die erwähnte Vorstellung wurde auf verschiedenen Wegen wissenschaftlich zu untermauern versucht. So berichten BENSON und FOLLEY, daß Oxytocin bei der Ratte die Involution der Brustdrüse verzögert. Diese Beobachtung würde praktisch den Beweis darstellen, für eine oxytocinbedingte Ausschüttung von LTH aus dem Hypophysenvorderlappen, zumal - wie bekannt ist - das Oxytocin allein dazu nicht in der Lage ist, LTH jedoch eine Involution verhindern bzw. eine Aufrechterhaltung der Funktion der Brustdrüse bewirken kann.

Später wurden an Ratten, die mit Oxytocin behandelt waren, Pseudoschwangerschaften und Mucifikation des Vaginalepithels beobachtet (DESCLIN, STUTINSKY, BENSON und FOLLEY), was zu der theoretischen Folgerung führte, zumindest bei der Ratte das laktogene und luteotrope Hormon als einen identischen Faktor anzusehen. Demnach müßte das im HVL gebildete Prolaktin die Fähigkeit besitzen, die unter dem Einfluß des luteotropen Hormons gebildeten corpora lutea funktionstüchtig zu erhalten bzw. an den Vorgängen der Progesteronbildung beteiligt zu sein, eine Ansicht, die von ASTWOOD, HOOKER, FORBES, TOBIN, DESCLIN, FOSS und KING am Beispiel der Ratte bestätigt wurde. Diese Beobachtungen gaben den Grund, seitdem von einer duotropen Wirksamkeit des LTH zu sprechen. Die Tatsache, daß die Ergebnisse an

anderen Tieren in gleicher oder ähnlicher Form bisher nicht demonstriert werden konnten, läßt verständlicherweise Zweifel an der Frage aufkommen, ob der mammotrope Effekt einerseits und die luteotrope Wirkung andererseits tatsächlich auf eine identische Substanz bezogen werden dürfen. Wenn sich auch die oben genannten Autoren für das Vorhandensein eines luteotropen Effektes aussprechen, muß jedoch einschränkend berücksichtigt werden, daß sich die experimentellen Unterlagen nur auf Beobachtungen an der Ratte beziehen. Der Nachweis LTH-aktiver Substanzen ist zwar auch beim Menschen im Blut, in der Hypophyse und im Urin, gelungen, jedoch liegen bisher keine überzeugenden Beweise dafür vor, daß eine Beeinflußbarkeit der Progesteronbildung beim Menschen wirklich vorhanden ist (ZANDER). So weit ist man sich auf Grund der bisherigen Untersuchungen darüber sicher, daß die für die Ratte geltenden Bedingungen mit den physiologischen Vorgängen des menschlichen Cyklus nicht vergleichbar sind.

Die ersten Feststellungen über eine hormonaktive, galaktotrope Wirkung von Hypophysenhinterlappenpräparaten gehen auf OTT und SCOTT 1910 zurück. Sie beobachteten bei Ziegen, die mit Hypophysenhinterlappenextrakten gefüttert waren, regelmäßig eine deutliche Zunahme der Milchabgabe. TURNER und SLAUGHTER führten dann etwa 20 Jahre später den Beweis, daß Oxytocin für den galaktokinetischen Effekt verantwortlich gemacht werden kann. Hierbei wirkt das Oxytocin

auf die kontraktilen Elemente der Brustdrüse, die sog. Myoepithelien, ein, die je nach der funktionellen Ausgangslage dosisabhängig mit einer tonischen oder rhytmischen Kontraktion reagieren. Es kommt auf diese Weise rein mechanisch zu einer Unterstützung der Milchejektion. Man spricht daher auch von einer galaktokinetischen Wirkung des Oxytocins.

Es besteht heute Grund zu der Vermutung, daß die hier zur Diskussion stehende physiologische Bedeutung des Oxytocins nicht auf die erwähnte galaktokinetische Funktion begrenzt ist. Vermutlich liegen auch direkte Einflüsse vor, wie z.B. auf die Sekretionsanregung des LTH im HVL. Diese Frage, der eine grundlegende Bedeutung zukommt, konnte trotz einiger richtungweisender Arbeiten[+] bisher noch nicht beantwortet werden.

Anlaß einen entsprechenden Einfluß auf die LTH-Produktion zu vermuten, war die Feststellung, daß die Unterbrechung des Tractus supraopticus-hypophyseus oder eine Verletzung im Bereich des Hypothalamus bei laktierenden Ratten zu einem Verlust der Oxytocinbildung und einem Sistieren der Milchsekretion führt[++]. Zu dem gleichen Resultat kommt es nach einer Unterbrechung des hypophysären Pfortadersy-

+ Desclin, Benson und Folley, Mc.Cann, Mack und Gale.

++ Mc.Cann, Mack und Gale.

stems oder nach einer Entfernung des HVL[+]. Die oben erwähnten Störungen können durch Substitution ausreichender Mengen von LTH verhindert bzw. wieder aufgehoben werden. Zur allgemeinen Charakterisierung kann man aber schlechthin über die Funktionen des LTH nach Kenntnis der bisher vorliegenden Ergebnisse sagen, daß eine Laktation ohne LTH nicht möglich sein dürfte.

Von Bedeutung ist ferner die Erkenntnis, daß Oxytocin wie LTH imstande ist, die Involution der Brustdrüse zu verzögern[++]. Oxytocin kann die erwähnten funktionellen Leistungen nur bei intakter Hypophyse erfüllen (BENSON und COWIE), während LTH im Gegensatz dazu auch an hypophysenlosem Tier wirksam ist (MC.CANN, MACK, GALE).

Diese Beobachtungen waren schließlich der Anlaß, gewisse funktionelle Beziehungen zwischen dem Oxytocin und der LTH-Sekretion im HVL zu vermuten. Die Frage nach diesen funktionellen Zusammenhängen haben wir erneut aufgegriffen und dabei speziell zu klären versucht, ob Oxytocin eine vermehrte Sekretion von LTH verursacht.

Wenn wir vom Beispiel der Ratte ausgehen, so stehen uns für den experimentellen Nachweis einer LTH-Wirkung wegen

+ Hanč.

++ Benson und Folley.

der duotropen Wirksamkeit sowohl der mammotrope als auch der luteotrope Effekt zur Verfügung.

Im Interesse optimaler Versuchsbedingungen benutzen wir virginelle, geschlechtsreife Rattenweibchen eines eigenen Spraegue-Dawley-Inzuchtstammes+ mit einem Durchschnittsgewicht der Tiere von etwa 180 g. Die Tiere standen unter homogenen Milieubedingungen und auf gleichartiger Ernährungsbasis.

In der 1. Versuchsserie kontrollierten wir an 60 Tieren die hormonelle Ausgangslage über einen Zeitraum von 7 Cyklen. Im Interesse einer genauen Kontrolle wurde jedem Tier im Abstand von je 12 Stunden Vaginalsmear entnommen und der hormonelle Status des vaginalen Zellbildes cytologisch ausgewertet. Auf diese Weise konnte für jedes Tier der Versuchsreihe die individuelle Dauer seines Östruscyklus genau bestimmt werden. Die 60 Tiere, deren Östrusdauer bestimmt war, wurden in 3 Gruppen zu je 20 Tieren unterteilt. Jeder dieser Gruppen injizierten wir für die Dauer von 5 weiteren Cyklen Oxytocin++. Die verwendete Dosis wurde folgendermaßen unterschieden:

a) die Tiere der 1.Gruppe erhielten 2 mal tgl.0,006 I.E. s.c.

b) die Tiere der 2.Gruppe erhielten 2 mal tgl.0,05 I.E. s.c.

c) die Tiere der 3. Gruppe erhielten 2 mal tgl.0,4 I.E. s.c.

+ Für die Überlassung der Zuchttiere sind wir der Firma Hoechst zu Dank verpflichtet.

++ Syntocinon der Sandoz AG., Nürnberg

Nach Abschluß der angegebenen Behandlung prüften wir bei allen Tieren weitere 5 Cyklen nach den oben beschriebenen Kontrollbedingungen, so daß sich die Unterlagen der Cyklusberechnung auf insgesamt 17 Cyklen pro Tier beziehen. Wir glauben, daß somit weitgehend sichere Aussagen über die cyklischen Verhältnisse bzw. deren Veränderungen des einzelnen Tieres möglich sind. Bei allen Tieren, bei denen während der Behandlung verlängerte Cyklusintervalle, mindestens aber eine Überschreitung des errechneten statistischen Mittelwertes von 36 Stunden festzustellen war, wurde eine histologische Untersuchung der entsprechenden Ovarien und Uteri durchgeführt.

In der 2. Serie wurden 36 Ratten ovarektomiert. Ab 14. Tag post operationem wurden die Tiere, um eine Stimulation der Brustdrüsen zu erreichen, mit Östradiolvalerianat, Progesteron und Choriongonadotropin+ behandelt. Im Behandlungsschema lehnten wir uns an die von MEITES und TURNER vermittelten Angaben an, haben aber deren Dosisangaben etwas modifiziert.

Im einzelnen behandelten wir nach den folgenden Richlinien: Am 14. Tag post operationem wurde den ovarektomierten Tieren o,65 mg Östradiolvalerianat und o,75 mg Progesteron i.m. injuziert. Am 18. und 24. Tag post operationem erfolgte die gleiche Behandlung mit der gleichen

+ Progynon, Proluton und Primogonyl,
Präparate der Schering AG., Berlin

Dosierung der einzelnen Substanzen. Zusätzlich wurde vom 18. bis 24. Tag post operationem allen Tieren täglich einmal 50 I.E. Choriongonatropin (Prymogonyl) injiziert.

Ab 21. Tag post operationem teilten wir die Tiere in unterschiedliche Behandlungsgruppen und zwar in 3 Serien zu je 12 Tieren.

a) Die 1. Gruppe (12 Tiere) diente als Kontrolle. Den ovarektomierten Ratten wurde nach der oben angegebenen Praemedikation vom 21. bis zum 28. Tag post operationem täglich einmal 1 ccm physiologische Kochsalzlösung s.c. injiziert.

b) Der 2. Gruppe (12 Tiere) wurde vom 21. bis zum 28. Tag post operationem Prolaktin (Luteotropin-Squibb+) zugeführt. Dabei injizierten wir 6 Tieren täglich 1o I.E., den weiteren 6 Tieren 1oo I.E. täglich s.c.

c) In einer 3. Gruppe behandelten wir 12 Tiere vom 21. bis zum 28. Tag post operationem einmal täglich mit Oxytocin. Im einzelnen bekamen jeweils 2 Tiere täglich einmal eine der folgenden Dosen: 1o I.E., o,1 I.E., o,o1 I.E., o,oo1 I.E., o,ooo1 I.E. und o,oooo1 I.E. s.c.

Wir entnahmen in der Zeit vom 21. bis zum 28. Tag post operationem täglich bei allen Tieren Brustdrüsengewebe, um auf diese Weise histologisch einen Überblick über die

+ Luteotropin, Squibb E.R., Squibb & Sons, New York

jeweilig vorhandenen morphologischen Veränderungen bzw. den funktionellen Zustand des Drüsenaufbaues zu gewinnen.

Beim Ansatz der vorerwähnten Serien gingen wir von der Annahme aus, daß eine entsprechend vorbereitete Brustdrüse nach Zufuhr von LTH mit einer sekretorischen Reaktion innerhalb der Drüsenepithelien zu reagieren vermag (vgl. MEITES und TURNER). Sollte Oxytocin unserer Arbeitshypothese entsprechend tatsächlich eine Anregung der Sekretion von LTH bewirken, müßte demzufolge nach der Applikation von Oxytocin ebenfalls mit Zeichen einer sekretorischen Umstellung des Epithels der Brustdrüsen gerechnet werden dürfen. Der Fall eines objektiven Nachweises würde dann gleichbedeutend mit der Tatsache einer direkten Oxytocinwirkung auf die Galaktopoese sein.

In der 3. Serie wurden Ratten nach der von SMITH angegebenen Methode, unmittelbar nachdem sie geworfen hatten, hypophysektomiert. Wir wiesen bereits daraufhin, daß beim hypophyektomierten Tier die Laktation nicht in Gang kommt, LTH jedoch imstande ist, die Galaktopoese wieder anzuregen (MC. CANN, MACK und GALE).

Im Sinne unserer Versuchsbedingungen erhielten

3a) 40 hypophysektomierte Tiere 7 Tage täglich zweimal Oxytocin injiziert. Die 40 Tiere wurden in 3 Dosisgruppen unterteilt, dabei erhielten:

a1) o,oo6 I.E. Oxytocin s.c. tgl. je 15 Tiere

a2) o,o5 I.E. Oxytocin s.c. tgl. je 15 Tiere

a3) o,4 I.E. Oxytocin s.c. tgl. je 10 Tiere

injiziert.

3b) 40 weitere Tiere dienten als Kontrollgruppe und bekamen unter sonst gleichen Versuchsbedingungen zweimal täglich 1 ccm physiologische Kochsalzlösung injiziert.

Die bisherigen experimentellen Untersuchungen zu dieser Frage beruhen im wesentlichen auf Kontrolle der Gewichtszunahme der Tiere des jeweiligen Wurfes als Testmerkmal. Dabei ergeben sich - was in diesem Zusammenhang von Bedeutung ist - keine Hinweise dafür, daß durch die Applikation von Oxytocin beim hypophysektomierten Tier die Involution der Brustdrüse verhindert oder wesentlich verzögert werden kann (BENSON und FOLLEY).

Dennoch hielten wir eine Kontrolle für berechtigt, die allerdings unter veränderten methodischen Voraussetzungen durchgeführt wurde. Wie in der Serie 2 wählten wir die morphologischen Gewebsveränderungen des Brustdrüsengewebes als Kriterium einer evtl. nachweisbaren Veränderung des Epithels, um daraus entsprechende Rückschlüsse auf den jeweiligen Funktionszustand ableiten zu können. Serie 3 stellt somit keine Wiederholung, sondern eine Kontrolle unter bisher nicht gewählten arbeitstechnischen Voraussetzungen dar.

Der für die Galaktopoese und Galaktokinese notwendige mechanische Reiz wurde durch regelmäßiges Zulassen der Jungtiere gewährleistet.

Da wir die Rückentwicklung der Laktation nicht an der Gewichtskontrolle der Jungtiere maßen, sondern - wie erwähnt - eine histologische Auswertung vornahmen, kam es uns im Interesse objektiver Voraussetzungen besonders darauf an, den operierten Tieren saugkräftige Jungtiere anzulegen. Aus diesem Grunde wurden die Jungen jeden Tag gewechselt und in der Zwischenzeit gesunden, nicht operierten Muttertieren angelegt.

Um vergleichbare Bedingungen zu gewinnen, wurde bei allen hypophysektomierten Ratten täglich einmal zeit- und seitengleich Brustdrüsengewebe exstirpiert. Die histologische Aufarbeitung des Gewebes erfolgte ebenfalls unter gleichen Voraussetzungen, Formolfixation und Färbung mit H. und E.

In der 4. Serie wurden entsprechend den Bedingungen der 1. Versuchsserie bei 16 Rattenweibchen je 7 Cyklen cytologisch kontrolliert. Nach Ermittlung der durchschnittlichen Cyklusdauer an den unbehandelten Tieren wurden 4 unterschiedliche Behandlungsgruppen gebildet. Im einzelnen wurden den Tieren 8 Tage lang täglich zweimal in Abstand von 12 Stunden Oxytocin injiziert. Dabei erhielten

4a1) 4 Tiere 1 I.E. Oxytocin s.c.

4a2) 4 Tiere 3 I.E. Oxytocin s.c.

4a3) 4 Tiere 10 I.E. Oxytocin s.c.

4a4) 4 Tiere 30 I.E. Oxytocin s.c.

Während der 8tägigen Behandlungszeit wurde regelmäßig Vaginalsmear entnommen und cytologisch ausgewertet. Am 9. Tag wurde das Brustdrüsenparenchym jedes einzelnen Tieres exstirpiert und zur histologischen Untersuchung aufgearbeitet.

Als Kontrollserie wurden 6 hypophysenlose Tiere auf die gleiche Weise behandelt. Je 2 Tiere bekamen unter den gleichen Bedingungen

4b1) 2 Tiere 1 I.E. Oxytocin s.c.

4b2) 2 Tiere 10 I.E.Oxytocin s.c. und

4b3) 2 Tiere 30 I.E.oxytocin s.c. 2 mal täglich.

Am Versuchsende wurde ebenfalls das gesamte Brustdrüsenparenchym entnommen und mikroskopisch beurteilt.

Ergebnisse:

Dem Ansatz der ersten Serie lag die Frage zu Grunde, ob der bei der Ratte bekannte luteotrope Effekt des LTH auch durch Oxytocin verursacht werden kann. Anlaß zu einer solchen Vermutung geben vergleichbare Veränderungen in der Brustdrüse, wo Oxytocin - wie LTH - bei intakter Hypophyse Zeichen einer sekretorischen Umwandlung des Drüsenepithels zu bewirken scheint.

Nachdem eine direkte morphokinetische Wirkung nicht in Betracht kommt, wäre die Frage eines möglichen indirek-

ten Effektes über den Weg einer Stimulation der LTH-Sekretion im HVL zu beantworten. Sollte Oxytocin tatsächlich eine Anregung der LTH-Sekretion verursachen, hätte man in der Serie 1 eine signifikante Einwirkung auf den Östrus-Cyklus mit einer Mucifikation des Vaginalepithels bzw. eine Verlängerung der Intervalle erwarten müssen, so wie es nach der Applikation von LTH zu beobachten ist. Betrachten wir die vorliegenden Ergebnisse unter diesen Gesichtspunkten, so ist festzustellen, daß eine statistisch signifikante Beeinflussung der Cyklusdauer unter den hier angewandten Bedingungen nicht zu verzeichnen ist.

Die Ergebnisse der einzelnen Kollektive gehen aus der folgenden Tabelle hervor:

Zugeführte Oxytocindosis I.E.	1.unbehandelter Östruscyklus in der Vorkontrolle	2.Östruscyklus nach Oxytocinzufuhr	3. unbehandelter Östruscyklus in der Nachkontrolle
o,oo6 I.E.	4,29 ± o,24	4,32 ± o,39	4,04 ± o,18
o,o5 I.E.	4,16 ± o,24	4,2o ± o,29	4,22 ± o.26
o,4 I.E.	4,38 ± o,33	4,27 ± o,33	4,o9 ± o,29

Die zugeführte Oxytocindosis ist in I.E. ausgedrückt. Die Zahlen in den Gruppen 1-3 stellen die Anzahl der Tage der durchschnittlichen Cyklusdauer, der Vorkontrolle, der behandelten Serie und der Nachkontrolle dar mit den entsprechenden Standardabweichungen in Tagen ausgedrückt.

Die Errechnung der Cykluswerte für die einzelnen Kollektive erfolgte nach der arithmetischen Mittelwertsrechnung. Danach wurde die Standardabweichung nach der Formel

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \left(\sum (x_1 - \bar{x})^2 - \frac{\Delta^2}{n} \right)$$

berechnet.

x_1 = Cyklusdauer des einzelnen Tieres.
$\bar{x}$ = Mittelwert der Cyklusdauer des Kollektivs.
$\Delta = (x_1 - \bar{x})$ $\sum$ = Summe
n = Zahl der Versuchstiere.

Nach den vorliegenden Werten ergeben sich demnach keine Hinweise dafür, daß die Oxytocinzufuhr einen signifikanten Einfluß auf die cyklischen Verhältnisse bei der Ratte hat. Ein indirekt luteotroper Effekt des Oxytocins scheint demnach nicht vorzuliegen. Es läßt sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Versuchsbedingungen daher zumindest kein Hinweis auf eine luteotrope Wirkung des Oxytocins ableiten.

Die Ergebnisse der zweiten Serie zeigen, daß mit LTH an entsprechend stimuliertem Brustdrüsengewebe strukturelle Umwandlungen, die einer Mamma laktans vergleichbar sind, möglich sind. Damit konnten die Ergebnisse früherer Autoren (MEITES und TURNER, LYONS) bestätigt werden.

Die Ergebnisse des Versuchsansatzes gewinnen jedoch besondere Bedeutung durch die Tatsache, daß die gleichen morphologischen Veränderungen, wie sie an einer mit Östradiolvalerianat und Progesteron vorbereiteten Brustdrüse nach Zufuhr von LTH auftreten, auch festzustellen sind, wenn an Stelle von LTH bei intakter Hypophyse Oxytocin zugeführt wird.

Die optimalen Dosisverhältnisse fanden sich zwischen den Konzentrationen von o,ol bis o,ool I.E. Oxytocin.

Nachdem gleiches oder ähnliches Verhalten des Drüsenparenchyms der Mamma an hypophsektomierten Tieren nicht gesehen werden konnte, besteht Grund für die Vermutung, daß am Zustandekommen dieser Reaktion ein indirekter Funktionsablauf, der mit großer Wahrscheinlichkeit über den HVL geht, beteiligt ist.

Zu diskutieren ist hierbei, so lange ein sicherer Nachweis fehlt, zumindest die Möglichkeit einer Aktivierung der LTH-Sekretion durch das Oxytocin.

Die Ergebnisse lassen sich an Hand der Abbildungen 1,2 und 3 veranschaulichen. Die Mikrophotogramme (Vergrößerung 100fach) zeigen Brustdrüsengewebe von Ratten, welche mit Östradiolvalerianat und Progesteron entsprechend der inder Versuchsserie 2a angegebenen Daten behandelt

worden sind. Der verschiedene Stimulationsgrad läßt die Proliferation mit einem durchaus individuellen Charakter erkennen, der sowohl von der Dosis als auch von der Reaktionsfähigkeit des Gewebes abhängig sein dürfte. Anzeichen einer sekretorischen Umwandlung sind erwartungsgemäß nicht nachweisbar. Wir möchten in diesem Zusammenhang bemerken, daß ausschließlich virginelle Tiere verwendet wurden, um somit evtl. vorhandene Residuen früherer Funktionsanregungen sicher ausgeschlossen zu wissen. Man sieht eine deutliche Entwicklung der Drüsengänge, die im wesentlichen dem Östradiolvalerianat zugeschrieben wird und eine relativ wenig ausgeprägte Aussprossung der Drüsenalveolen, für die man das Progesteron verantwortlich macht (ZANDER).

Eine optimale Entwicklung erfordert, so darf man sicher annehmen, ein ganz bestimmtes quantitatives Verhältnis der Ovarialhormone. Eine funktionelle Leistung, wie z.B. die sekretorische Aktivität, kommt auf diese Weise noch nicht zustande. Dafür sind zusätzliche Einflüsse hypophysärer und placentarer Wirkstoffe von Bedeutung (FOLLEY und TURNER), wobei das LTH eine besondere Rolle zu spielen scheint.

Die Einwirkungen des LTH (entsprechend der Versuchsserie 2b) auf die morphologischen Strukturen des Drüsenparenchyms sind in den Abbildungen 4-6 dargestellt.

Im Vergleich zu den Abbildungen 1-3, welche Drüsengewebe nach einer Vorbehandlung ausschließlich mit Ovarialhormonen darstellen, erkennt man hier eine deutliche Aussprossung der Drüsenalveolen, eine stärkere proliferative Wirkung am Epithel der Drüsen und auch eine sekretorische Aktivität, wobei einzelne Alveolen mit einem homogenen Sekret vollständig ausgefüllt sind. Wenn wir hier entsprechende Übersichten einer Mamma laktans vergleichen, so sind histologisch weitgehende Übereinstimmungen gegeben (vgl. Abb. 7).

Die Bilder 8-10 (entsprechend der Versuchsserie 3c) geben einen Überblick über die Drüsenstrukturen, wie sie nach der Applikation von Oxytocin am 1., 3. und 6. Tag beobachtet werden konnten.

Neben einem kräftigen Proliferationseffekt an den Drüsengängen findet sich hier, ähnlich wie in den Abbildungen 4-6, eine cystische Erweiterung der Drüsenalveolen. Die Epithelien sind gut entwickelt und es besteht auch hier eine sekretorische Leistung, die stellenweise zu einer völligen Ausfüllung der Drüsenlumina geführt hat. Typische Abweichungen zu den mit LTH behandelten Fällen sind nicht festzustellen.

Auf Grund der morphologisch vergleichbaren Bilder besteht daher Grund zu der Annahme, daß Oxytocin über die

Anregung einer LTH-Sekretion am Drüsenparenchym indirekt wirksam sein kann. Und zwar besteht die Wirksamkeit in einer sekretorischen Umstellung der Epithelien (vgl. Abb. 8, 9 und 10).

Die Ergebnisse der Serie 3 entsprechen den theoretischen Erwartungen, daß bei hypophysektomierten Tieren das Oxytocin nicht imstande ist, die Laktation weiter aufrecht zu erhalten. Histologisch ließ sich eine nur unwesentlich langsamere Involution des Parenchyms beobachten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe fand sich eine günstige Beeinflussung der Überlebensquote. Diese Beobachtung, die einen zufälligen Nebenbefund darstellt, soll im Rahmen dieser Arbeit nicht als ein neues Problem besprochen werden. Die physiologischen Grundlagen dieser Beobachtung sollten jedoch eine Anregung für diesbzgl. weitere Untersuchungen geben.

In der Serie 4 ließ sich durch Oxytocin allein ein nur minimales Wachstum des Gangsystems und in geringem Maße auch des Alveolarsystems beobachten (vgl. Abb. 11). Diese Feststellung betrifft jedoch nur die Tiere, die über eine intakte Hypophyse verfügten, nicht für die hypophysektomierten Ratten der Kontrollgruppe, die keine Umwandlung am Epithel des Brustdrüsengewebes zeigten. Eine Veränderung der Vaginalabstriche im Sinne einer

Mucifikation konnte auch bei diesen unphysiologisch hohen Oxytocingaben der Gruppe 4a nicht nachgewiesen werden. Diese Feststellung gilt als Ergänzung der Ergebnisse der Serie 1.

D i s k u s s i o n:

Unter den verschiedenen methodischen Voraussetzungen wurde die Frage zu prüfen versucht, ob sich experimentell Anhaltspunkte für eine funktionelle Beziehung zwischen dem Oxytocin und der LTH-Sekretion im HVL ergeben.

Im Hinblick auf den sog. luteotropen Effekt, der bei der Ratte als indirekter Nachweis einer LTH-Aktivität über den Weg einer Anregung der Progesteron-Synthese und Sekretion anerkannt ist, ergeben sich keine sicheren Anhaltspunkte dafür, daß Oxytocin imstande ist, diesen Vorgang zu beeinflussen. Mit unseren Ergebnissen sehen wir uns einig mit den Befunden von ROTHSCHILD und QUILLIGAN, mit dem Unterschied aber, daß wir bei einer noch höheren Anzahl kontrollierter Cyklen weniger Cyklusveränderungen als die erwähnten Autoren fanden. Die 6 verlängerten, bei insgesamt 1020 kontrollierten Cyklen, können als Folge einer unspezifischen Reaktion angesehen werden, zumal sich die statistische Auswertung im gleichen Sinne ausspricht. Die Abweichungen innerhalb der einzelnen Kollektive liegen im Bereich der errechneten physiologischen Schwankungsbreite, wie die

statistische Auswertung der ausreichend großen Versuchsreihen ergibt. Mit den angewandten Oxytocindosen von o,oo6 bis o,4 I.E. glauben wir die experimentelle Forderung eines ausreichend großen Dosisspielraumes erfüllt zu haben.

Es ist bekannt, daß mit LTH eine Anregung der Progesteronbildung im Rattenovar hervorgerufen werden kann. Wenn ein vergleichbarer Effekt durch das Oxytocin - wie wir zeigen konnten - nicht nachgewiesen werden kann, so darf angenommen werden, daß Oxytocin unter den hier gegebenen Bedingungen keinen Einfluß auf die LTH-Sekretion im HVL ausübt, zumindest nicht im Sinne einer luteotropen Wirkung.

Die Ergebnisse des Versuchsansatzes 2b stellen insofern nichts Neues dar, als bereits frühere Autoren (LYONS, MEITES und TURNER) zu den gleichen Feststellungen kamen und ebenfalls an den Brustdrüsen hormonell vorbehandelter virgineller Ratten nach Applikation von LTH Laktationsvorgänge auslösen konnten. Wir konnten diese Ergebnisse durch eigene histologische Untersuchungen bestätigen.

Soweit wir die entsprechende Literatur überblicken, liegen Untersuchungen mit der in der Serie 2c beschriebenen Versuchsanordnung einer histologischen Kontrolle der Oxytocinwirkung am Epithel der Brustdrüse bisher

nicht vor. Es konnte dabei festgestellt werden, daß die gleichen Effekte, die LTH am Drüsenparenchym auslöst, auch mit Oxytocin erzielt werden konnten. Die Frage, der physiologischen Deutung muß zunächst noch offen bleiben, vermutlich liegt aber diesem Ergebnis ein indirekter Wirkungsmechanismus zu Grunde, den man sich über den Weg einer oxytocinbedingten Stimulierung der LTH-Sekretion vorstellen könnte.

Ein Grund für diese Vermutung ist u.E. durch die Beobachtung gegeben, daß Oxytocin am hypophysenlosen Tier ohne Erfolg bleibt.

Oxytocin würde damit indirekt einen Einfluß auf die Auslösung der Galaktopoese haben und nicht nur auf eine positive Wirkung der Galaktokinese beschränkt sein.

Wenn wir die Annahme einer indirekten Wirkung des Oxytocins in der erwähnten Weise in die heute anerkannten Vorstellungen der Physiologie des LTH einordnen wollen, so ergeben sich dabei gewisse Schwierigkeiten. TOBIN konnte mit Hilfe des LTH die Funktionstüchtigkeit des Gelbkörpers bei der Ratte aufrechterhalten bzw. verlängern. LYONS, MEITES und TURNER brachten Laktationsveränderungen an der vorstimulierten Brustdrüse der Ratte zustande. Beide Resultate waren schließlich der Anlaß, dem LTH einen duotropen Wirkungsmechanismus zuzuschreiben. Wenn nun, wie gezeigt, Oxytocin den Vorderlappen der Hypophyse zu erhöhter Sekretion stimuliert, sollte man in Anlehnung

an die oben erwähnten Untersuchungen von TOBIN, LYONS, MEITES und TURNER auch unter den hier verwendeten Versuchsanordnungen einen duotropen Effekt, der sich einmal in einer luteotropen und zum anderen in einer mammotropen Wirkung äußert, erwarten. Das scheint nach unseren Ergebnissen jedoch nicht der Fall zu sein.

Unter den methodischen Gegebenheiten unserer Versuchsanordnungen fanden wir die beschriebenen Veränderungen an der Brustdrüse, konnten eine gleichzeitige Beeinflussung der Cyklusfunktion, die man hätte erwarten sollen, aber nicht feststellen. Unter einer spekulativen Betrachtungsweise, zu der wir uns auf Grund der Ergebnisse angeregt sehen, könnten die vorliegenden Resultate gewiße Zweifel an der duotropen Wirksamkeit des LTH aufkommen lassen, zumindest unter den erwähnten methodischen Voraussetzungen. Ob sich evtl. Anhaltspunkte dafür ergeben, daß LTH verschiedene organspezifische Effekte enthält, müßte ergänzenden Untersuchungen vorbehalten bleiben. Zunächst möchten wir zu dieser Frage Zurückhaltung wahren.

Den Versuch einer Deutung unserer Befunde könnte man im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren in verschiedener Hinsicht versuchen.

Einmal könnte es sich um eine Dosisfrage handeln, die sich in der Möglichkeit äußern könnte, daß am Brust-

drüsengewebe bereits strukturelle Veränderungen nachweisbar sind, bevor ein ausreichender Einfluß auf die Funktion des Gelbkörpers zustande kommt. Diese Frage ist mit unseren Untersuchungen zwar nicht beantwortet, doch halten wir ein Dosisproblem für wenig wahrscheinlich, da immerhin erhebliche Dosisbreiten getestet worden sind.

Zum anderen verbliebe schließlich die Möglichkeit, anzunehmen, daß Oxytocin lediglich ein mammotropes Wirkungsprinzip im HVL anregt, wobei offen bleiben muß, ob es sich hier um eine einheitliche Substanz oder ein komplexes Funktionssystem handelt. Zusätzlich erhebt sich endlich die Frage, ob ohne Einschränkung der mutmaßliche, mammotrope Faktor mit dem LTH identifiziert werden darf oder nicht. Nach der geltenden Lehrmeinung neigt man zwar dazu, im LTH den mammotropen Wirkstoff zu sehen, müßte dann aber entsprechend der angenommenen duotropen Wirkung des LTH bei der Ratte auch hier einen luteotropen Effekt erwarten. Diese Wirkung haben wir aber regelmäßig vermißt. Somit bleibt uns bei kritischer Auswertung der Ergebnisse noch eine erhebliche Problematik und stellenweise Diskrepanz zu früheren Beobachtungen. Wir sehen uns vorläufig außerstande, eine befriedigende physiologische Erklärung geben zu können. Wir sind aber sicher, daß aus dieser Problematik hinreichend Anregungen für weitere Untersuchungen abgeleitet werden können.

Als objektives Ergebnis findet sich die Beobachtung, daß Oxytocin an der vorstimulierten Brustdrüse der Ratte einen dem LTH vergleichbaren Effekt verursacht. Dieser besteht, wie beim LTH, in einer sekretorischen Umwandlung der Drüsenepithelien mit aktiver Sekretionsleistung. Da diese Wirkung das Vorhandensein einer intakten Hypophyse voraussetzt, ist u.E. Grund für die Annahme gegeben, daß die eigentliche Wirkung indirekt über die Zwischenschaltung eines Hyophysenwirkstoffes zustande kommt. Wegen der vergleichbaren morphologischen Reaktion vermuten wir, daß der indirekte Weg über eine Anregung der LTH-Sekretion abläuft. Physiologisch betrachtet würde damit Oxytocin neben seinem direkten galaktokinetischen Effekt auf diese Weise eine indirekte galaktopoetische Wirkung haben.

Z u s a m m e n f a s s u n g .

Die Frage, ob Oxytocin eine vermehrte Ausschüttung von LTH im Hypophysenvorderlappen verursacht, wurde unter verschiedenen methodischen Voraussetzungen geprüft. Gegenstand der Auswertung waren die bekannten Wirkungen des LTH, einmal des luteotropen und zum anderen des mammotropen Effektes. Die Untersuchungen mit den entsprechenden Kontrollen wurden an hypophysektomierten, ovarektomierten und intakten weiblichen Ratten durchgeführt. Während Oxytocin in Richtung eines luteotropen Effektes keine Wirksamkeit zu haben scheint, ergeben sich Anhaltspunkte für die Annahme, daß es dem LTH vergleichbare Einwirkungen auf die morphologischen Strukturen der Brustdrüse auslöst. Diese Beobachtung wurde durch Mikrophotogramme belegt. Damit würde Oxytocin neben seinem anerkannten direkten galaktokinetischen Effekt in einer indirekt galaktopoetischen Wirkung eine weitere physiologische Bedeutung gewinnen.

ie Abbildungen 1, 2 und 3 zeigen Brustdrüsengewebe
on Ratten, die mit Östradiolvalerianat und Proge-
teron entsprechend der in der Versuchsserie ange-
ebenen Daten vorbehandelt wurden.

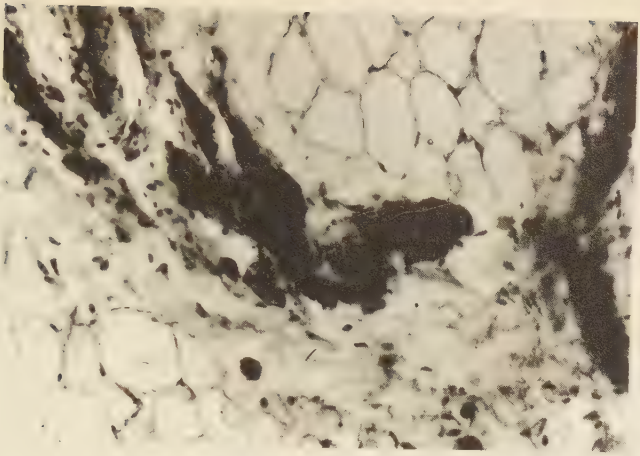


Abb. 1

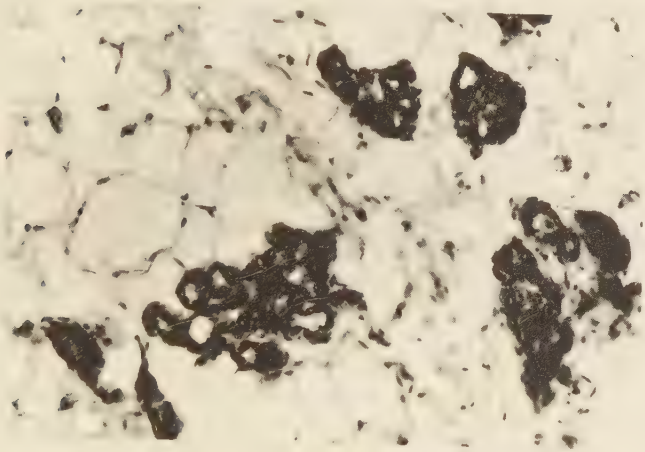


Abb. 2

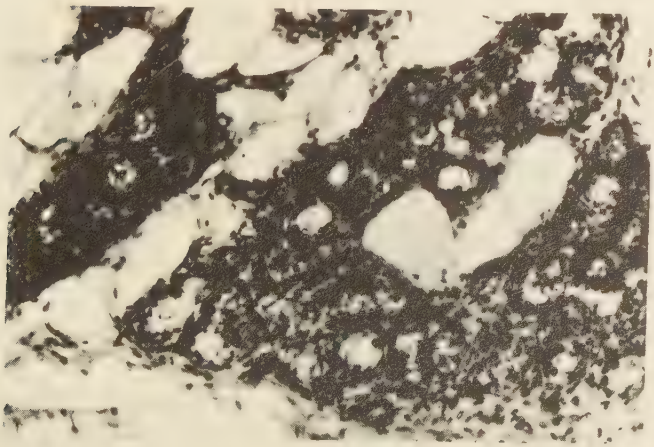


Abb. 3

Aus den Abbildungen 4-6 erkennt man im Vergleich zu den Bildern 1-3, wobei hier bei gleicher Praemedikation noch zusätzlich LTH verabreicht worden ist, eine sekretorische Aktivität, wobei einzelne Alveolen mit einem homogenen Sekret vollständig ausgefüllt sind.

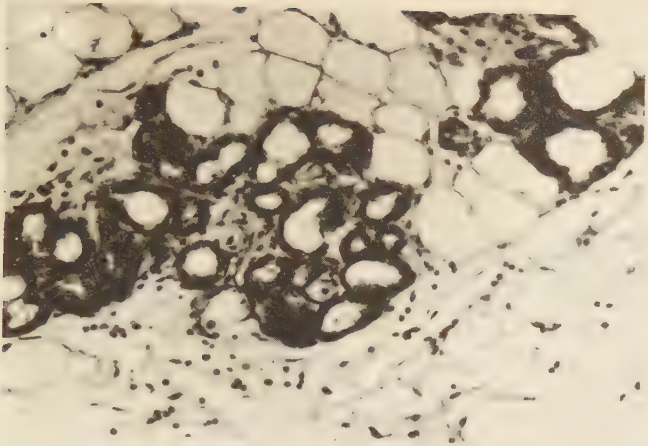


Abb. 4

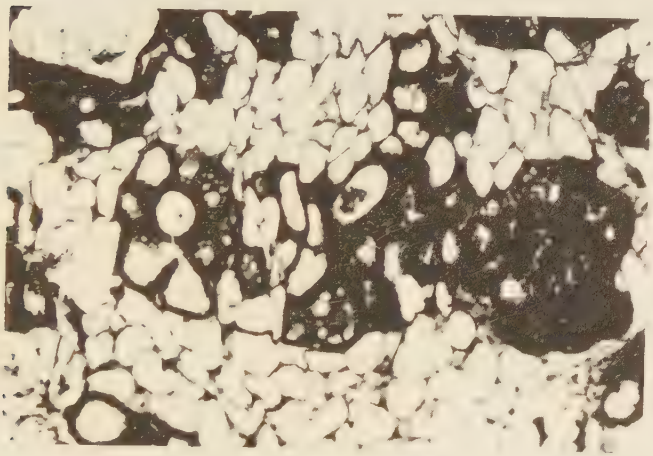


Abb. 5

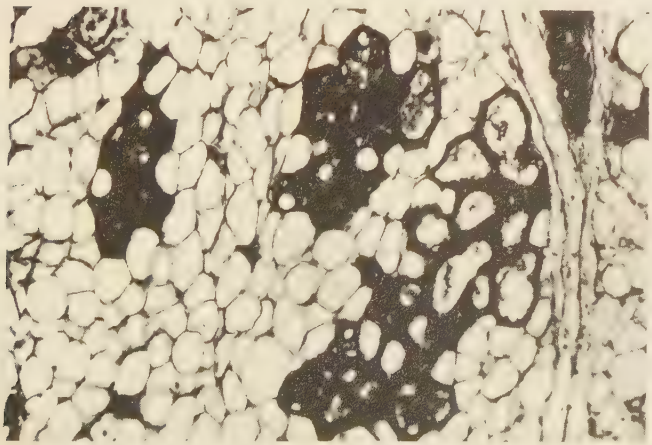


Abb. 6

Die Abbildung 7 stellt das histologische Bild einer Mamma laktans dar, die histologische weitgehende Übereinstimmung mit den Abbildungen 4-6 zeigt.

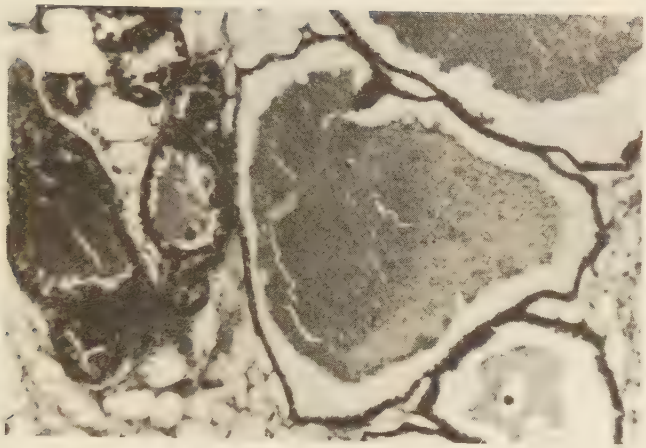


Abb. 7

Die Abbildungen 8-10 demonstrieren bei gleicher Praemedikation wie bei den Abbildungen 1-3 die zusätzliche Einwirkung des Oxytocins (bei Abbildung 8 am 1., bei Abbildung 9 am 3. und bei Abbildung 10 am 6. Tag). Es findet sich neben einem kräftigen Proliferationseffekt an den Drüsengängen auch hier eine cystische Erweiterung der Drüsenalveolen, zurückzuführen auf eine sekretorische Leistung.

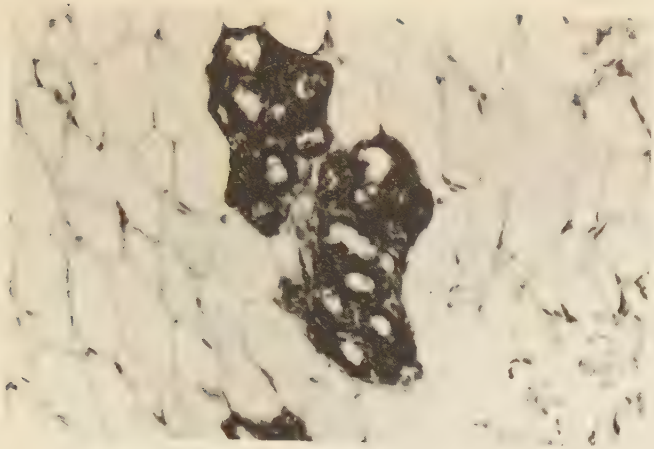


Abb. 8

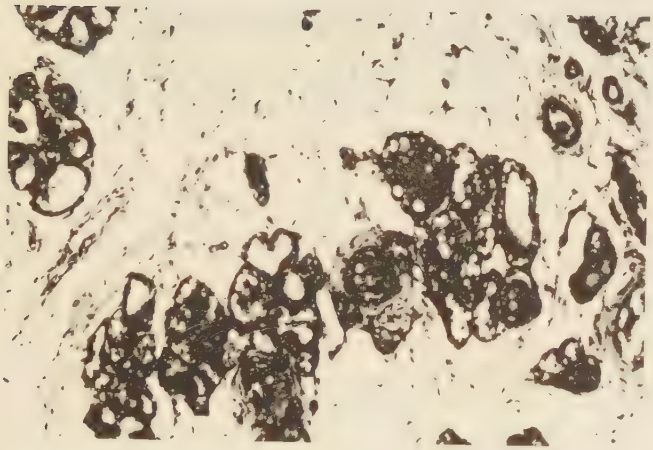


Abb. 9

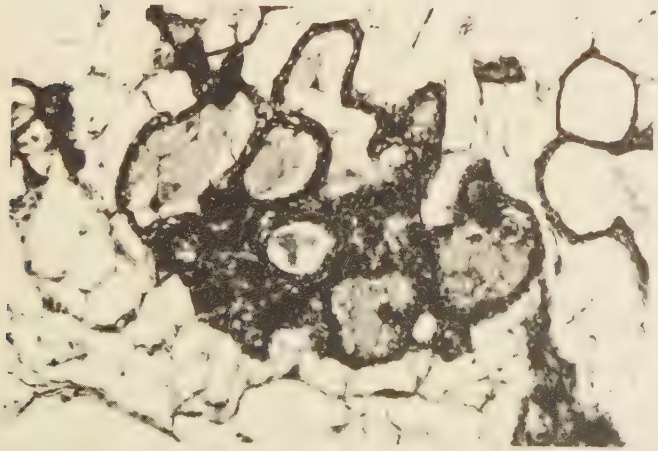


Abb. 10

Auf der Abbildung 11 wird eine geringe unspezifische Ausbildung des Gang- und Alveolarsystems bei alleiniger Verabreichung hoher Oxytocindosen, wie sie vorne bei der 4. Versuchsserie beschrieben wurden, sichtbar.

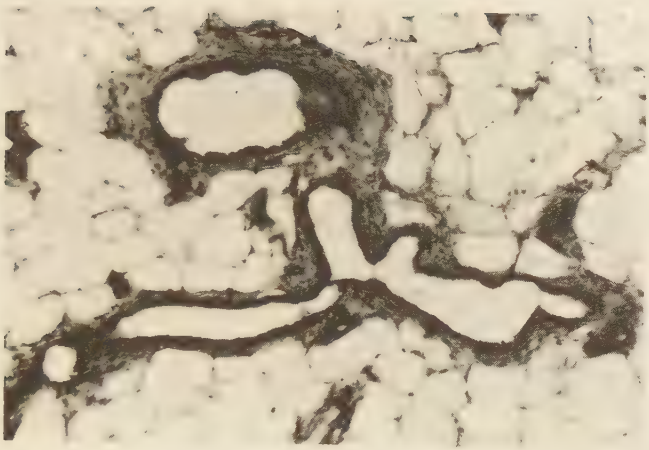


Abb. 11

Literaturnachweis

Astwood, E.B., Endocrinology 28, 309, 1941
Bargmann, W., Ztschr. Zellforsch. 34, 610, 1949
Bargmann, W., Geb. und Frauenheilk.13, 193, 1953
Bargmann, W., Zwischenhirn-Hypophysensystem (Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg) 1953
Benson, G.K., Folley, S.J., J.Endocrinology 16, 189, 1957
Benson, G.K.,Cowie, A.T., J. Endocrinology 14, 54, 1956
Benson, G.K., Folley, S.J., Nature 177, 700, 1956
Chamorro, A., Compt.rend.Soc.Biol. Paris 138, 453, 1944
Cowie, A.T., Folley, S.J., The Hormones Vol.III Ed. G.Pincus and K.V. Thimann, Chapter 8.p.309,1955
Desclin,L., Ann.Endocrinology Paris 17, 586, 1956
Desclin, L., Compt.rendSoc. de Biol. 131, 837, 1939, de Biol. 150, 1489, 1956
Desclin, L., Arch.Biol. (Liège) 56, 261, 1945
Folley, S.J. u.Malpress, F.H., The Hormones Vol.I
Gomez, E.T. u. Turner, C.W., Proc.Soc.exper.Biol.Med.35,365,1936
Gomez, E.T., Endocrinology, 31, 613, 1942
Grosvenor, E.C., Turner, C.W., Proc.Soc.exper.Biol.Med.97,463,1958
Grosvenor, E.C., Turner, C.W., Proc.Soc.exper.Biol.Med.95,131,1957
Hanč, O., Hormone VEB Gustav Fischer Verl. Jena 1959
Hooker, C.W., Williams, W.L., Endocrinology 28, 2, 1942
King, C.T.G., Macauly, M., Hisaw, F.L., Dawson, A.B., Anatomical Record 105, 3, 1949
Labhart, A., Klinik der inneren Sekretion Springer Verlag, Berlin,Göttingen,Heidelberg, 1957 (Zander S. 508)
Lahr, E.L., Riddle, O., Proc.Soc.exper.Med.N.Y.34, 880, 1936
Lyons, W.R., Proc.Soc.exper.Biol.Med.35, 645, 1937
Lyons, W.R., Simpson, M.E., Evans, H.M., Proc.Soc.exper.Biol.Med. 52, 134, 1943
Mc.Cann, S.M., Mack, R., Gale, C., Endocrinology 64, 870, 1959
Mc.Cann, S.M., Mack, R., Gale, C., Fed.Proc.17, 107, 1958
Meites, J., Turner, C.W., Endocrinology 30, 719, 1942
Meites, J., Turner, C.W., Am.J.Physiol.150, 394, 1947
Meites, J., Turner, C.W., Hormone Assay "Laktogenic Hormones"
Meites, J., Turner, C.W., Res.Bill.Miss.Agr.Expt.Stat.378, 1943
Meites, J., Proc.Soc.exper.Biol.Med. 94, 746, 1957
Ott, J., Scott, J.C., Proc.Soc.exper.Biol.Med.8, 48, 1910
Meyer, H., Canivene R: Compt.rend.Soc.Biol. 145,100, 1951
Peterson, W.E., Recent Progress in Hormone Research Bd.II "The hormonal control of Laktation", Acad.Press. Inc.Pub.N.Y. 1948
Reece, R.P., Leonhard, S.L., Endocrinology 28, 297, 1941
Rothchild, J., Quilligan, E.J., Endocrinology 67, 122, 1960
Selye, H., Collip, J.B., Thomson, D.L., Nature 131, 56, 1933
Selye, H., Collip, J.B., Thomson, D.L., Proc.Soc.Biol.Med.30,544,1
Selye, H., Collip, J.B., Thomson, D.L., Biol.Rev.15, 1950
Smith, P.E. Hypophysektomy and replacement therapy in the rat Amer.Journ.Anat.45, 205, 1930
Stricker, P., Grueter, F., Compt.rend.Soc.Biol. (Paris) 99,1978,1928
Stricker, P., Grueter, F., Presse Médicale 37, 1268, 1929
Stutinsky, F. Compt.rend.Acad.Sci.244,1537, 1957
Tobin, C.E., Endocrinology 31, 197, 1942
Turner, C.W., Slaughter, I.S., J.Diary Sci.13, 8, 1930
Turner, C.W., Cooper, C.W., Endocrinology 29, 230, 1941

Herrn Prof. Dr. R. Dyroff und Herrn Privatdozent Dr. K.H. Reiher möchte ich für die Übernahme des Korreferates und die Überlassung des Themas danken.

Lebenslauf

Am 10. Dezember 1938 wurde Klaus Georg Bregulla in Magdeburg als Sohn des dort praktizierenden Arztes Dr. med. G. Bregulla und seiner Ehefrau Magda, geb. Berger, geboren. 1944 in Eberswalde bei Berlin eingeschult kam er 1945 wieder nach Magdeburg und wurde 1952 nach dem Abschluß der Grundschule auf die Humboldt-Oberschule aufgenommen (mathematisch-naturwissenschaftliche Abteilung). 1956 begann er mit dem Studium der Zahnmedizin in Rostock, absolvierte dort das zahnärztliche Physikum und setzte seine Studien ab 1958 in Erlangen fort. 1959 folgte die ärztliche Vorprüfung und 1963 die Staatsexamina beider Fachrichtungen. Im Rahmen der Medizinalassistententenzeit praktizierte er von Juni 1963 bis Juni 1964 in der inneren Medizin bei Prof. Odenthal in Gelsenkirchen, von Juli 1964 bis Januar 1965 in der Geburts- und gynäkologischen Abteilung an der Rhein. Landesfrauenklinik unter Leitung von Prof. Amselmino und seit Anfang Januar 1965 an der Chir. Universitätsklinik Basel unter Leitung von Prof. Dr. Nissen.

Klaus Bregulla

Buchdruck und Fotodruck: Ludwig Müller, Erlangen, Fahrstraße 5